

Aus der Kurparkklinik Bad Neustadt/ Saale
Ärztliche Leitung: Professor Dr. F. Matzkies

Untersuchungen
zur Wirkung von
Allopurinol und Benzbromaron
unter purinreicher Ernährung
und Alkoholfuhr

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
-der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Peter Ruppert
aus Erlangen

1908



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Kurparkklinik Bad Neustadt/Saale

Ärztliche Leitung: Professor Dr. F. Matzkies

**Untersuchungen
zur Wirkung von
Allopurinol und Benzbromaron
unter purinreicher Ernährung
und Alkoholzufuhr**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Peter Ruppert
aus Erlangen

Dekan: Prof. Dr. F. Wolf
Referent: Prof. Dr. F. Matzkies
Korreferent: Prof. Dr. L. Demling
Tag der mündlichen Prüfung: 09.07.1984

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	S. 1
Probanden und Methodik	S. 2
Ergebnisse	S. 5
Diskussion	S. 28
Zusammenfassung	S. 41
Literaturverzeichnis	S. 42
Anhang	S. 51
Lebenslauf	S. 58

Einleitung

Vermutlich ist die Geschichte der Gicht so alt wie diejenige der Menschheit selbst. Die Ursache liegt wohl am Fehlen der harnsäurespaltenden Urikase kombiniert mit einer ziemlich ineffektiven Clearance für Harnsäure und einem Plasmaspiegel beim Gesunden, der nur ein paar mg/100ml unter der Löslichkeitsgrenze für Mononatriumurat im Plasma liegt. Wird diese Grenze überschritten, kommt es zu multiplen Uratablagerungen (57).

Welche Faktoren nun zu einer Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum führen, ist schon seit über 2000 Jahren Gegenstand zahlreicher Diskussionen (63).

So schreibt Sydenham (87), der als erster den klassischen Gichtanfall beschrieb, im Jahre 1910: "Die Gicht befällt meist diejenigen Leute, die in früheren Jahren üppig gelebt und bei reichlichen Mahlzeiten dem Wein und anderen Spirituosen stark zugesprochen haben."

1962 konnte Charles S. Lieber et al. (39) zeigen, daß es durch Alkoholgenuß zu einer Erhöhung der Harnsäure im Serum kommt, obwohl bereits 1876 Garrod (63) Äthanol als einen begünstigenden Faktor bei der Entstehung der akuten Gichtarthritis erkannte.

Zunehmende Überernährung und steigender Alkoholkonsum scheinen einen Anstieg der Gichtrate in der Bevölkerung zu induzieren.

Seitdem Rundles 1963 (75) Allopurinol als Urikostatikum einführte und Delbarre 1967 (9) Benzbromaron als Urikosurikum erkannte, sind zwei wirksame Medikamente an die Hand gegeben, die sich bei der Behandlung der Hyperurikämie und Gicht bestens bewährt haben.

So war es Ziel der folgenden Untersuchung, die Wirksamkeit beider Therapeutika unter einer "Wohlstandsdiät" zu prüfen.

Probanden und Methodik

Die Versuchsreihe wurde mit 6 gesunden Männern im Alter von 24 bis 46 Jahren (Durchschnittsalter: 35,5₊₉ Jahre) durchgeführt. Bisher wurden weder uricosurische noch uricostatistische Medikamente eingenommen.

Die Studie wurde ambulant durchgeführt. Alle Probanden gingen ihren üblichen Lebensgewohnheiten nach. Sie durften sich normal ernähren, mußten aber ein 24-h Ernährungsprotokoll führen. Diese wurden an Hand von Nährwerttabellen (5, 67) ausgewertet. Verglichen mit der Ernährung von 20- bis 40-jährigen Heidelberger Männern (Angaben nach Schlierf et al., (10)) ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede:

	Eigene Werte	Heidelberger Werte
Energiezufuhr	2327 kcal	2645 kcal
Eiweißzufuhr	92 g	86,7 g
Fettzufuhr	117 g	129,5 g
Kohlenhydratzufuhr	206 g	236 g
Purin-N Gehalt	223 mg	256 mg

Anm.: mg Purin-N x 2,4 $\hat{=}$ mg gebildete Harnsäure (63).

Die Tage 1 bis 5 waren alkoholfrei. In der Zeit von Tag 6 bis 15 und von Tag 19 bis 23 erhielten die Versuchspersonen täglich 14 ml Diabetikerwein (Analyse: 11,0⁰ Alkoholgehalt, 2,1 g unvergorener Restzucker/ltr.) pro kg Körpergewicht, der abends zwischen 19 und 23 Uhr getrunken werden mußte. Dies entspricht einer Alkoholbelastung von 1,22 g pro Tag und

kg Körpergewicht. Zusätzlicher Alkoholgenuß war nicht gestattet.

Während der gesamten Versuchsperiode (Tag 0 - 23) sammelten die Probanden die Harn in zwei Portionen, d.h. von 7⁰⁰ bis 19⁰⁰ und von 19⁰⁰ bis 7⁰⁰. Urinmenge und Harnsäurekonzentration wurden bestimmt.

Zur Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum wurde täglich (Tag 1 - 24) frühmorgens nüchtern venöses Blut entnommen.

Zur Normalkost erhielten die Probanden täglich eine Purinzulage von 279 mg gebildete Harnsäure bzw. 116 mg Purin-N in Form von Harnsäurebelastungstest^R-Kapseln¹, die je Kapsel 140 mg Adenin und 140 mg Guanin enthalten. Zu den Mahlzeiten wurden drei mal eine Kapsel verabfolgt. Die Gesamtpurinbelastung lag somit bei 805 mg gebildete Harnsäure bzw. 339 mg Purin-N.

Vom 6. bis 10. Tag wurden zwei mal 40 mg Benzbromaron in mikronisierter Form² zu Frühstück und Abendessen appliziert mit eindringlichen Hinweis, durch reichliche Flüssigkeitszufuhr für eine große Harnproduktion zu sorgen.

Vom 19. bis 23. Tag nahmen die Versuchspersonen morgens nach dem Frühstück 300 mg Allopurinol³ als Einmaldosis pro Tag mit reichlich Flüssigkeit ein.

Die Versuchsreihe gliedert sich somit in fünf Phasen:

Tag 1 - 5 : Purinzulage

Tag 6 - 10 : Purinzulage + Alkoholgabe

¹ Harnsäure-Belastungstest^R : Fa. Fresenius, Bad Homburg

² Uricovac^R M : Labaz GmbH, 4006 Erkrath 1

³ Zyloric^R 300 : Deutsche Wellcome GmbH, 3006 Burgwedel 1

Tag 11 - 15 : Purinzulage + Alkoholgabe +
2 x 40 mg Benzbromaron (mikronisiert)
Tag 16 - 18 : Purinzulage
Tag 19 - 23 : Purinzulage + Alkoholgabe +
1 x 300 mg Allopurinol

Analytik

Die Bestimmung der Harnsäurekonzentration im Serum und Urin erfolgte mit der spezifisch Urikase-Katalase-Methode, modifiziert nach Kageyama (Testkombination Uricaquant^R, Boehringer Mannheim).

Die Qualitätskontrolle wurde mit Precinorm^R durchgeführt. Der Variationskoeffizient für die Bestimmung von Tag zu Tag betrug 4,7 %.

Die Richtigkeit der Methode wurde mit einem Standardserum kontrolliert.

Die statistische Auswertung der Meßreihen erfolgte mit den Tests nach Bartlett, Friedman, Kolmogoroff-Smirnow, Tukey, t-Test für Paardifferenzen und heterogene Varianzen, Wilcoxon und Wilcoxon-Wilcox.

Ergebnisse

Klinische Befunde

Der trockene Diabetikerwein wurde allgemein sehr gut vertragen.

Unter Benzbromaron trat bei zwei Probanden eine kurzzeitig anhaltende Diarrhoe auf, die von selbst wieder verschwand. Die Dosis von 300 mg Allopurinol pro Tag wurde gut toleriert.

Serumharnsäurekonzentration

Abbildung 1 veranschaulicht den Verlauf während der gesamten Versuchszeit.

Die Werte der einzelnen Probanden finden sich im Anhang, Tab. I - VI.

In Tab. 1 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengestellt.

Die Ausgangswerte betrugen im Durchschnitt $5,67 \pm 1,21$ mg/100ml. Durch die Purinzulage kam es zu einem leichten Anstieg auf $6,55 \pm 0,84$ mg/100ml am 5. Tag, der aber vom Ausgangswert nicht signifikant verschieden war.

Nach Alkoholgabe kam es zu keinem weiteren Anstieg.

Unter 2 x 40 mg mikronisiertes Benzbromaron sank die Harnsäure schon am ersten Tag hochsignifikant ($p < 0,01$) um 38 % ab, von $6,08 \pm 1,33$ auf $3,78 \pm 1,6$ mg/100ml. Alle weiteren Werte waren vom Ausgangswerte vor Therapie (Tag 10) hochsignifikant ($p < 0,01$) verschieden. Nach 5-tägiger Applikation von Benzbromaron wurde ein Wert von $2,18 \pm 0,79$ mg/100ml erreicht, der vom 4. Therapietag noch signifikant ($p < 0,05$) verschieden war. Die Frage, ob ein Steady-State

Verhalten der Serumharnsäurekonzentration n = 6 männliche Probanden

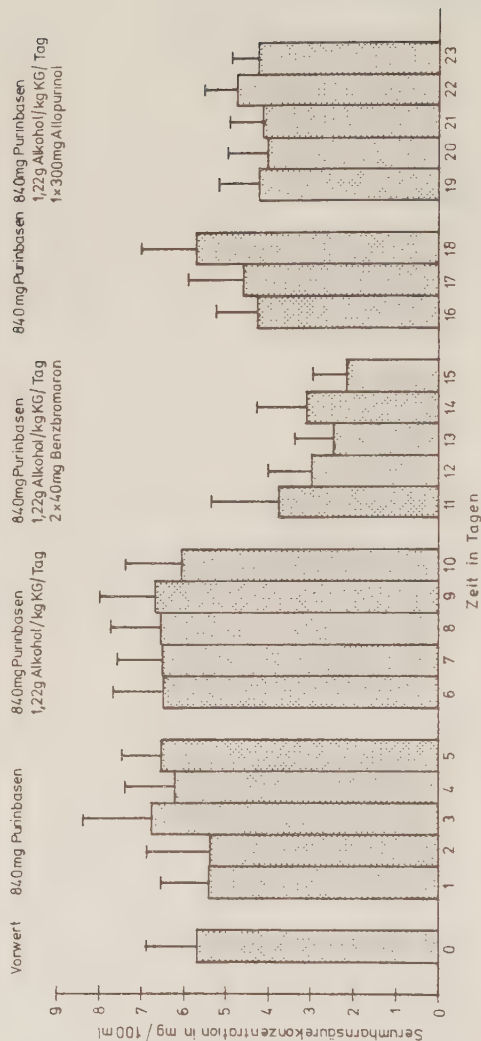


Abbildung 1: Verhalten der Serumharnsäurekonzentration bei 6 gesunden Männern unter verschiedenen Bedingungen über einen Zeitraum von 24 Tagen. Angegeben sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen sind nur nach oben aufgetragen.

Tabelle 1: Verhalten der Serumharnsäurekonzentration bei 6 gesunden Männern über einen Zeitraum von 24 Tagen.

Angegeben sind Mittelwerte und Streuungsmaße bzw. Median und 95%-Vertrauensgrenzen.

a = hochsignifikant verschieden von Tag 10.

b = hochsignifikant verschieden von Tag 18.

Angabe der Serumkonzentration in mg/100ml.

0	Tag 0				
	5,67 <u>+1,21</u>				
1- 5	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	5,40 <u>+1,12</u>	5,38 <u>+1,49</u>	5,95 (5,5-9,1)	6,18 <u>+1,19</u>	6,55 <u>+0,84</u>
6-10	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
	6,47 <u>+1,18</u>	6,48 <u>+1,08</u>	6,53 <u>+1,19</u>	6,67 <u>+1,31</u>	6,08 <u>+1,33</u>
11-15	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
	3,78 ^a <u>+1,60</u>	2,98 ^a <u>+1,03</u>	2,48 ^a <u>+0,91</u>	3,10 ^a <u>+1,19</u>	2,18 ^a <u>+0,79</u>
16-18	Tag 16	Tag 17	Tag 18		
	4,30 <u>+0,97</u>	4,62 <u>+1,29</u>	5,72 <u>+1,29</u>		
19-23	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22	Tag 23
	4,25 ^b <u>+0,91</u>	4,03 ^b <u>+0,94</u>	4,13 ^b <u>+0,77</u>	4,80 <u>+0,80</u>	4,30 ^b <u>+0,60</u>

erreicht wurde, läßt sich nicht mit Sicherheit beantworten. Insgesamt konnte die Harnsäurekonzentration um 64 % gesenkt werden.

Nach Absetzen von Benzobromaron stieg die Serumharnsäure hochsignifikant ($p < 0,01$) um fast das Doppelte innerhalb des ersten Tages an, von $2,18 \pm 0,79$ mg/100ml (Tag 15) auf $4,30 \pm 0,97$ mg/100ml (Tag 16). Von Tag 17 auf Tag 18 kam es zu einem signifikanten Anstieg ($p < 0,05$) von $4,62 \pm 1,29$ mg/100ml auf $5,72 \pm 1,29$ mg/100ml. Dieser Wert, Ausgangswert für die nachfolgende Allopurinolphase, war von Tag 0, 5 und 10 nicht signifikant verschieden.

Nach Applikation von 300 mg Allopurinol sank die Serumharnsäure schon am ersten Tag unter Allopurinol um 26 % ab, von $5,72 \pm 1,29$ auf $4,25 \pm 0,91$ mg/100ml. Dieser und die folgenden Werte außer am vierten Tag unter Allopurinol waren vom Ausgangswert (Tag 18) hochsignifikant ($p < 0,01$) verschieden. Nach der anfänglich starken Senkung blieben im weiteren Verlauf die Werte relativ konstant, so daß man ab dem zweiten Tag von einem Gleichgewichtszustand sprechen kann. Der vierte Tag war kurzfristig nicht signifikant erhöht. Am letzten Tag wurde ein Wert von $4,30 \pm 0,60$ mg/100ml erreicht, was einer Senkung der Harnsäure um insgesamt 25 % entspricht.

Harnsäure-Ausscheidung im Tag-Urin (7^{00} - 19^{00})

Abbildung 2 veranschaulicht den Verlauf der Ausscheidung von Tag 0 bis 23.

Die Werte der einzelnen Probanden finden sich im Anhang Tab. I - VI.

Eine Zusammenstellung der Mittelwerte mit Standardabweichung gibt Tab. 2 wieder.

Verhalten der Harnsäureausscheidung im Tag-Urin n = 6 männliche Probanden

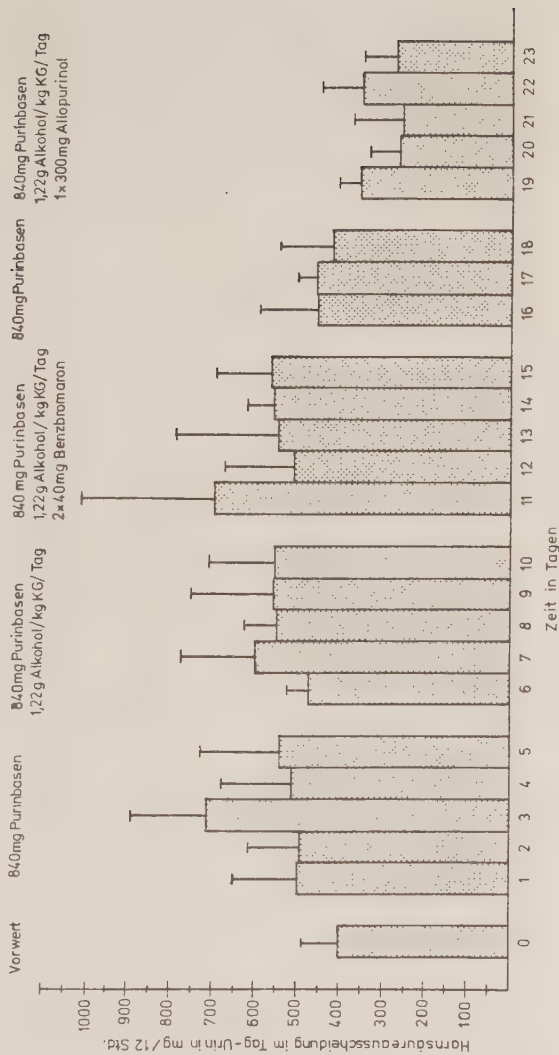


Abbildung 2: Verhalten der Harnsäureausscheidung im Tag-Urin bei 6 gesunden Männern unter verschiedenen Bedingungen über einen Zeitraum von 24 Tagen. Angegeben sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen sind nur nach oben aufgetragen.

Tabelle 2: Verhalten der Harnsäure-Ausscheidung im Tag-Urin bei 6 gesunden Männern über einen Zeitraum von 24 Tagen.

Angegeben sind Mittelwerte mit Standardabweichung.

b = signifikant verschieden von Tag 18.

Angabe der Harnsäuremenge in mg/12h.

0	Tag 0				
	403 +84				
1- 5	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	499 +153	496 +121	717 +176	515 +165	545 +189
6-10	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
	476 +56	603 +173	552 +77	558 +197	557 +158
11-15	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
	701 +314	509 +161	545 +244	557 +61	565 +131
16-18	Tag 16	Tag 17	Tag 18		
	457 +134	459 +43	423 +123		
19-23	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22	Tag 23
	365 +52	263 ^b +71	257 ^b +119	353 +95	270 +75

Durch die Purinzulage stieg die Harnsäureausscheidung tagsüber von anfänglich 403 ± 84 mg/12h (Tag 0) auf einen Maximalwert am dritten Tag von 717 ± 176 mg/12h (Tag 3), der vom 0-Wert hochsignifikant ($p < 0,01$) verschieden war, von Tag 1, 2 und 4 signifikant ($p < 0,05$) verschieden. Am Ende des fünften Tages lag die Ausscheidung bei 545 ± 189 mg/12h. Dieser Wert war von Tag 0 und 3 statistisch nicht signifikant verschieden, lag aber im Durchschnitt um 35 % höher als der 0-Wert.

Unter Alkoholgabe (Tag 6 - 10) zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Tag-Ausscheidung. Am Tag 10 wurden 557 ± 158 mg/12h Harnsäure ausgeschieden.

Nach Applikation von 40 mg Benzbromaron morgens kam es gleich am ersten Tag (Tag 11) zu einer Steigerung von 557 ± 158 mg/12h auf 701 ± 314 mg/12h. Im weiteren Verlauf fiel die Ausscheidung am zweiten Tag (Tag 12) kurzzeitig ab und erreichte am fünften Tag (Tag 15) unter Benzbromaron einen Wert von 565 ± 131 mg/12h. Dieser Wert war von Tag 10 nicht signifikant verschieden, lag aber signifikant höher ($p < 0,05$) als die Tagesausscheidung am Tag 0. Schlüsselt man die Ausscheidung nach Einzelpersonen auf (Abbildung 3), so sieht man ein recht unterschiedliches Ansprechen der Probanden auf Benzbromaron. Die Versuchspersonen A, C und F mit relativ niedrigen Ausgangswerten vor Therapie zeigen ein Ausscheidungsmaximum um den dritten Tag nach Therapiebeginn (Tag 13). Die Probanden B, D und E haben ihr Maximum am ersten Tag (Tag 11).

In der Medikamentenpause kam es zu einem signifikanten Abfall ($p < 0,05$) der Harnsäureausscheidung von 565 ± 131 mg/12h (Tag 15) auf 423 ± 123 mg/12h (Tag 18). Dieser Wert war statistisch nicht signifikant von Tag 10 verschieden.

Nach Applikation vom 300 mg Allopurinol kam es am ersten Tag (Tag 19) zu einem Abfall der ausgeschiedenen Harnsäuremenge um 14 %. Die Ausscheidung an Tag 20 und 21 mit

Verhalten der Harnsäureausscheidung
im Tag – Urin (7⁰⁰ – 19⁰⁰ Uhr)
der Probanden A – F

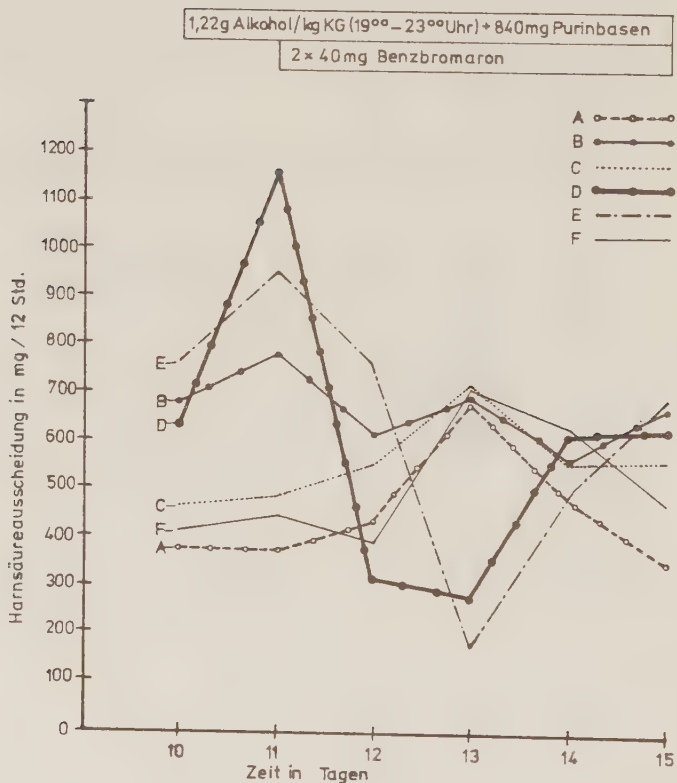


Abbildung 3: Verhalten der Harnsäureausscheidung im Tag-Urin bei den Probanden A bis F während der Behandlung mit Benzbromaron (2x40mg, mikronisiert) über 5 Tage (Tag 11 – 15) unter einer purin- und alkoholreichen Diät.

263_±71 bzw. 257_±119 mg/12h war vom Ausgangswert (Tag 18) signifikant ($p < 0,05$) verschieden. Am vierten Tag unter Allopurinol stieg die Ausscheidung um ca. 100mg an und erreichte am fünften Tag (Tag 23) einen Wert von 270_±75 mg/12h, was einer 36 %-igen Senkung des Ausgangswertes (Tag 18) gleichkommt. Dieser liegt signifikant ($p < 0,05$) niedriger als der Vorwert (Tag 0).

Harnsäure-Ausscheidung im Nacht-Urin (19⁰⁰-7⁰⁰)

Abbildung 4 veranschaulicht den Verlauf der Ausscheidung von Tag 0 bis 23.

Die Werte der einzelnen Probanden finden sich im Anhang I - VI.

In Tab. 3 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengestellt.

Der Vorwert betrug 418_±148 mg/12h.

Nach Purinzulage lag der Wert am Tag 5 bei 380_±90 mg/12h.

Nach Alkoholgabe stieg die Ausscheidung an Tag 6 und 7 auf Werte von 513_±125 bzw. 511_±112 mg/12h, kehrte aber am Tag 10 auf einen Wert von 454_±139 mg/12h zurück. Auch hier waren keine statistisch signifikanten Änderungen festzustellen.

Nach Applikation von 40 mg mikronisiertem Benzbromaron zum Abendessen und Alkoholgabe zeigte die durchschnittliche Ausscheidung am ersten Tag (Tag 11) ein Maximum mit 620_±392 mg/12h. Dies entspricht einer Mehrexkretion von 37 % vgl. mit Tag 10. Am zweiten Tag unter Benzbromaron (Tag 12) wurden im Nacht-Urin nur 367_±120 mg/12h ausgeschieden. Nach fünftägiger Benzbromarongabe lag die Ausscheidung bei 522_±158 mg/12h, also um ca. 70 mg Harnsäure höher als der Ausgangswert (Tag 10) und ca. 100 mg höher als die Vorwertausscheidung (Tag 0). Statistisch waren

Verhalten der Harnsäureausscheidung im Nacht-Urin n = 6 männliche Probanden

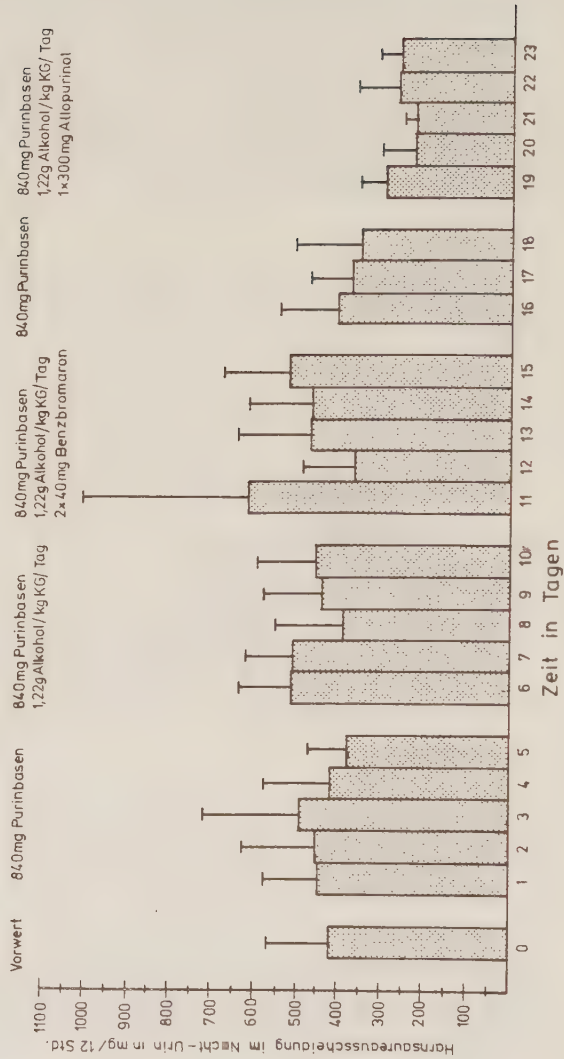


Abbildung 4: Verhalten der Harnsäureausscheidung im Nacht-Urin bei 6 gesunden Männern unter verschiedenen Bedingungen über einen Zeitraum von 24 Tagen. Angegeben sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen sind nur nach oben aufgetragen.

Tabelle 3: Verhalten der Harnsäure-Ausscheidung im Nacht-Urin bei 6 gesunden Männern über einen Zeitraum von 24 Tagen.

Angegeben sind Mittelwerte und Streuungsmaße bzw. Median und 95%-Vertrauensgrenzen.

Angabe der Harnsäuremenge in mg/12h.

0	Tag 0				
	418 <u>+148</u>				
1- 5	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	449 <u>+123</u>	451 <u>+176</u>	493 <u>+226</u>	390 (252-720)	380 <u>+90</u>
6-10	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
	513 <u>+125</u>	511 <u>+112</u>	390 <u>+158</u>	445 <u>+137</u>	454 <u>+139</u>
11-15	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
	620 <u>+392</u>	367 <u>+120</u>	469 <u>+175</u>	464 <u>+151</u>	522 <u>+158</u>
16-18	Tag 16	Tag 17	Tag 18		
	406 <u>+134</u>	376 <u>+98</u>	352 <u>+153</u>		
19-23	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22	Tag 23
	297 <u>+56</u>	228 <u>+73</u>	228 <u>+28</u>	268 <u>+98</u>	261 <u>+49</u>

keine signifikanten Änderungen nachzuweisen.

Betrachtet man nun jeden Probanden für sich (Abbildung 5), so ergibt sich ein ähnliches Bild wie bei der Tag-Ausscheidung, das allerdings nicht so klar ist. Proband A, B, C und D zeigten ein analoges Muster. Proband E läßt zwei Maxima erkennen (Tag 11 und 14), Proband F schied an Tag 11 und 15 relativ mehr aus als an den restlichen Tagen.

Nach Absetzen von Benzbromaron zeigte sich ein stetiger Abfall von 522 ± 158 mg/12h (Tag 15) auf 406 ± 134 mg/12h ($\hat{=}$ 22 % Abfall). Die Harnsäureausscheidung an Tag 17 und 18 mit 376 ± 98 bzw. 352 ± 153 mg/12h ist in beiden Fällen von Tag 15 signifikant ($p < 0,05$) verschieden. Tag 18 ist nicht signifikant von Tag 0 und Tag 10 verschieden.

Unter Gabe von 300 mg Allopurinol kam es am ersten Tag (Tag 19) zu einer Senkung der ausgeschiedenen Harnsäure um 16 %. Nach fünf Tagen (Tag 23) ergab sich ein Durchschnittswert von 261 ± 49 mg/100ml Harnsäure im Nacht-Urin. Der Ausgangswert (Tag 18) wurde somit um 26 % gesenkt unter Allopurinol. Tag 23 war signifikant ($p < 0,05$) von Tag 0, 10 und 15 verschieden.

Vergleich der Harnsäureausscheidung im Tag- und Nacht-Urin

Vergleicht man die Harnsäureausscheidung im Tag- und Nacht-Urin, so findet man an den Tagen 3, 12 und 16 im Tag-Harn eine signifikant ($p < 0,05$) höhere Harnsäureausscheidung. Alle anderen Werte zeigen keine signifikanten Unterschiede, insbesondere die Ausscheidungen bei reiner Purin- und Alkoholzulage und unter Allopurinol.

Verhalten der Harnsäureausscheidung
im Nacht-Urin (19⁰⁰ - 7⁰⁰ Uhr)
der Probanden A-F

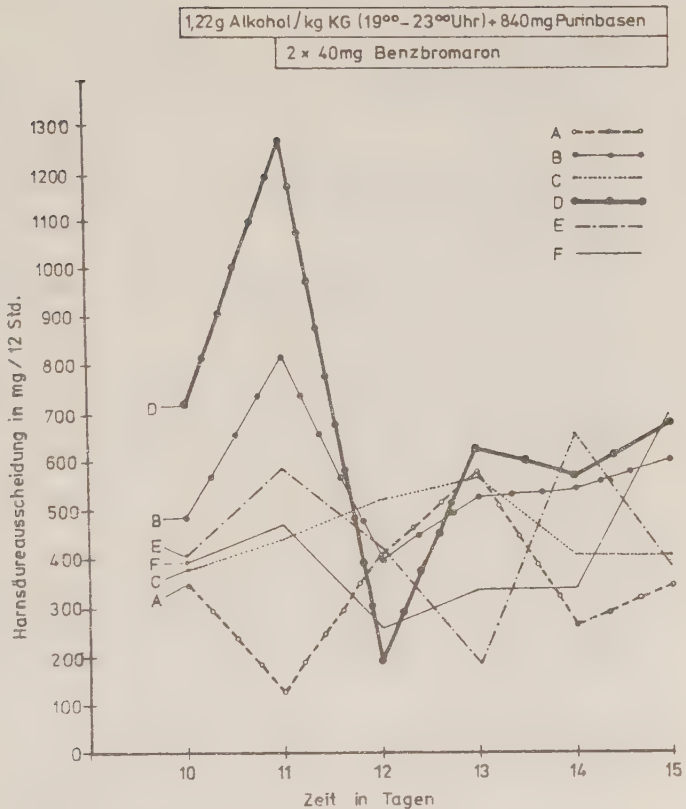


Abbildung 5: Verhalten der Harnsäureausscheidung im Nacht-Urin bei den Probanden A bis F während der Behandlung mit Benzbromaron (2x40mg, mikronisiert) über 5 Tage (Tag 11 - 15) unter einer purin- und alkoholreichen Diät.

Harnsäure-Gesamtausscheidung im 24-h Urin

Abbildung 6 veranschaulicht den Verlauf der Gesamtausscheidung von Harnsäure von Tag 0 bis 23.

Die Werte der einzelnen Probanden finden sich im Anhang Tab. I - VI.

In der Tab. 4 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengestellt.

Unter reiner Purinzulage zeigte die Gesamtausscheidung ein Maximum am dritten Tag mit 1210 ± 354 mg/24h, das hochsignifikant ($p < 0,01$) von Tag 0 (824 ± 128 mg/24h) und signifikant ($p < 0,05$) verschieden von Tag 4 (954 ± 185 mg/24h) und Tag 5 (925 ± 195 mg/24h) war. Am Tag 5 lag die Ausscheidung um durchschnittlich 100 mg Harnsäure höher als am Tag 0.

Die Alkoholzulage bewirkte eine geringe, nicht signifikante Erhöhung auf 1011 ± 252 mg/24h an Tag 10.

Durch 2 x 40 mg mikronisiertes Benzbromaron stieg gleich am ersten Tag unter Therapie (Tag 11) die Ausscheidung um 31 %, von 1011 ± 252 mg/24h auf 1320 ± 685 mg/24h, statistisch aber nicht signifikant, an und zeigte nach fünf Tagen (Tag 15) eine Ausscheidung von 1087 ± 224 mg/24h, was etwa dem Ausgangswert (Tag 10) entspricht.

Nach Absetzen von Benzbromaron fiel die Gesamtausscheidung kontinuierlich nach zwei Tagen signifikant ($p < 0,05$) auf 828 ± 91 mg/24h (Tag 17), nach drei Tagen hochsignifikant ($p < 0,01$) auf 775 ± 236 mg/24h (Tag 18) ab. Dieser Wert, gleichzeitig Ausgangswert für die Allopurinolphase, war statistisch von Tag 10 nicht signifikant verschieden.

Nach 300 mg Allopurinol kam es zu einem hochsignifikanten ($p < 0,01$) Abfall um 38 % am dritten Tag unter Allopurinol auf 484 ± 121 mg/24h (Tag 21). Nach fünf Tagen lag die Ausscheidung bei 531 ± 83 mg/24h (Tag 23), um 31 % niedriger als der Ausgangswert (Tag 18) und signifikant ($p < 0,05$)

Verhalten der Gesamtharnsäureausscheidung n = 6 männliche Probanden

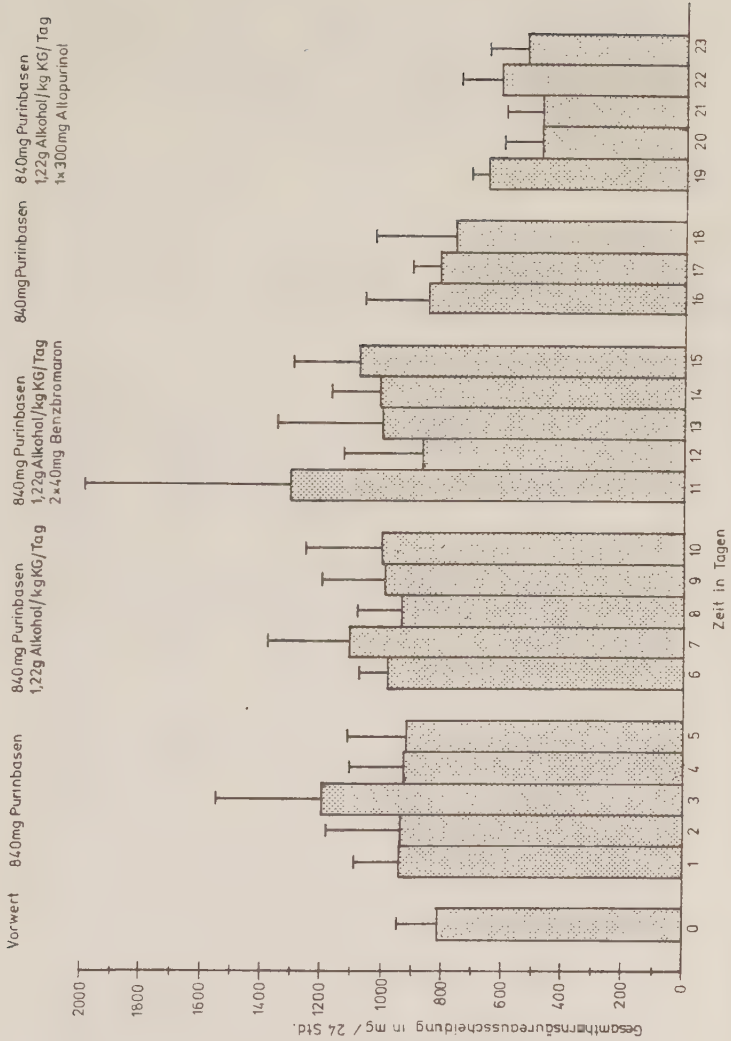


Abbildung 6: Verhalten der Gesamtharnsäureausscheidung im 24-h Urin bei 6 gesunden Männern unter verschiedenen Bedingungen über einen Zeitraum von 24 Tagen. Angegeben sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen sind nur nach oben aufgetragen.

Tabelle 4: Verhalten der Gesamt-Harnsäure-Ausscheidung im 24-h-Urin bei 6 gesunden Männern über einen Zeitraum von 24 Tagen.

Angegeben sind Mittelwerte und Streuungsmaße.
b = signifikant (!) bzw. hochsignifikant (!!) verschieden von Tag 18.

Angabe der Harnsäureausscheidung in mg/24h.

0	Tag 0				
	824 +128				
1- 5	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	948 +155	947 +245	1210 +354	936 +185	925 +195
6-10	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
	989 +92	1114 +274	942 +147	1002 +207	1011 +252
11-15	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
	1320 +685	876 +261	1016 +351	1021 +164	1087 +224
16-18	Tag 16	Tag 17	Tag 18		
	863 +214	828 +91	775 +236		
19-23	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22	Tag 23
	662 +53	490 ^{b!} +123	484 ^{b!!} +121	620 +129	531 ^{b!} +83

verschieden von diesem. Verglichen mit der Gesamtausscheidung am Tag 23, waren die Werte an den Tagen 0, 10 und 15 hochsignifikant ($p < 0,01$) größer.

Harnsäure-Clearance

Errechnet wurde die Clearance nach der Formel :

$$\text{Harnsäure-Clearance} = \frac{\text{Harnsäurekonzentration im Urin} \times \text{Harnmenge/min}}{\text{Harnsäurekonzentration im Serum}}$$

Abbildung 7 veranschaulicht den Verlauf der Clearance von Tag 0 bis 23.

Die Werte der einzelnen Probanden finden sich im Anhang Tab. I - VI.

In Tabelle 5 sind die Mittelwerte mit Standardabweichung zusammengestellt.

Die Vorwert-Clearance betrug $10,36 \pm 1,98$ ml/min.

An den drei folgenden Tagen fand sich eine um ca. 22 % erhöhte Clearance, statistisch aber nicht signifikant verschieden. Am Tag 5 war die Clearance $9,93 \pm 2,40$ ml/min.

Alkohol bewirkte keine großen Änderungen. Am Tag 10 lag sie bei $11,02(8,67-16,96)$ ml/min.

Die Werte an den Tagen 0 bis 10 zeigten untereinander keine Signifikanzen.

Nach 2 x 40 mg Benzbromaron kam es zu einer durchschnittlichen Erhöhung um das 2,3 fache innerhalb eines Tages, von $11,03(8,67-16,96)$ auf $25,49 \pm 13,50$ ml/min. Erst der dritte Tag (Tag 13) mit einer Clearance von $30,66 \pm 15,62$ ml/min war vom Ausgangswert (Tag 10) signifikant ($p < 0,05$) verschieden, der fünfte Tag unter Benzbromaron (Tag 15) mit einer Clearance von $37,35 \pm 13,07$ ml/min war hochsignifikant ($p < 0,01$) verschieden, entsprechend einer 3,4 fachen Erhöhung.

Am ersten Tag nach Beendigung der Benzbromaronapplikation

Verhalten der Harnsäure – Clearance

n = 6 männliche Probanden

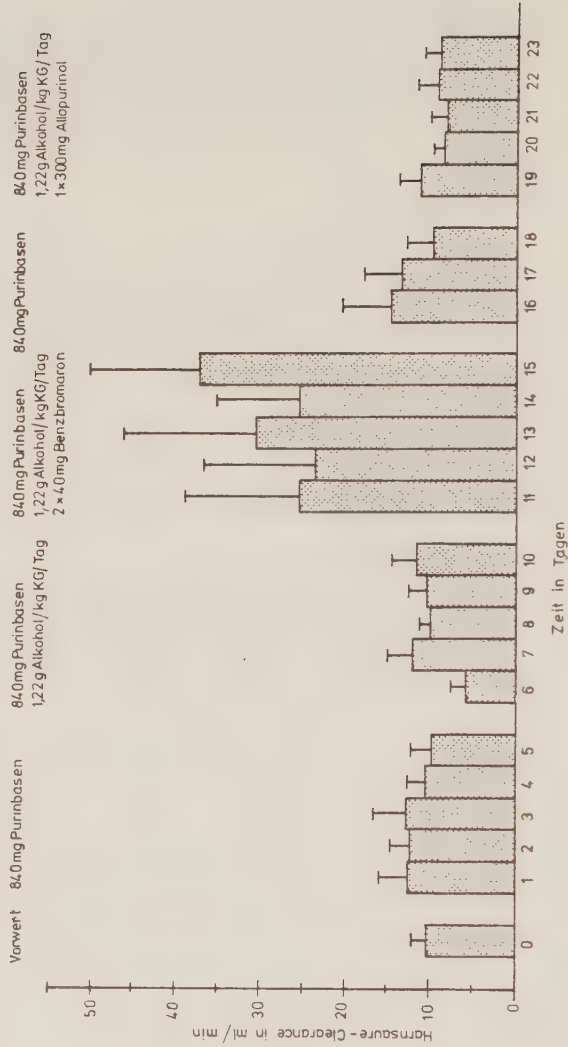


Abbildung 7: Verhalten der Harnsäure-Clearance bei 6 gesunden Männern unter verschiedenen Bedingungen über einen Zeitraum von 24 Tagen. Angegeben sind die Mittelwerte, die Standardabweichungen sind nur nach oben aufgetragen.

Tabelle 5: Verhalten der Harnsäure-Clearance bei 6 gesunden Männern über einen Zeitraum von 24 Tagen.

Angegeben sind Mittelwerte und Streuungsmaße bzw. Median und 95%-Vertrauensgrenzen.

a = signifikant (!) bzw. hochsignifikant (!!)

verschieden von Tag 10.

Angabe der Harnsäure-Clearance in ml/min.

0	Tag 0				
	10,36 <u>+1,98</u>				
1- 5	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5
	12,59 <u>+3,20</u>	12,38 <u>+2,07</u>	12,72 <u>+3,83</u>	9,67 (8,5-14,1)	9,93 <u>+2,40</u>
6-10	Tag 6	Tag 7	Tag 8	Tag 9	Tag 10
	10,86 <u>+1,75</u>	10,73 (9,2-17,2)	10,09 <u>+1,19</u>	10,57 <u>+2,11</u>	11,02 (8,7-17)
11-15	Tag 11	Tag 12	Tag 13	Tag 14	Tag 15
	25,49 <u>+13,5</u>	23,87 <u>+13,0</u>	30,66 ^{a!} <u>+15,6</u>	25,41 <u>+9,71</u>	37,35 ^{a!!} <u>+13,1</u>
16-18	Tag 16	Tag 17	Tag 18		
	14,70 <u>+5,70</u>	13,50 <u>+4,40</u>	9,80 <u>+3,20</u>		
19-23	Tag 19	Tag 20	Tag 21	Tag 22	Tag 23
	11,23 <u>+2,52</u>	8,50 <u>+1,23</u>	8,23 <u>+1,79</u>	9,22 <u>+2,22</u>	8,76 <u>+1,99</u>

fiel die Clearance um ca. die Hälfte ab. Am Tag 18 lag die Clearance bei $9,80 \pm 3,20$ ml/min. Dieser Wert war von Tag 10 nicht signifikant unterschiedlich.

Nach Gabe von 300 mg Allopurinol kam es zu keiner signifikanten Änderung der Harnsäureclearance. Am letzten Tag lag sie bei $8,76 \pm 1,99$ ml/min.

Vergleich der Benzbromaron- und Allopurinolwirkung

Die Ausgangswerte für beide Therapiephasen, d.h. Tag 10 und Tag 18, waren in allen Parametern nicht signifikant verschieden.

Serumharnsäurekonzentration: siehe Abbildung 8.

Am dritten und fünften Tag unter Therapie ist die Harnsäurekonzentration bei Benzbromaron hochsignifikant ($p < 0,01$) niedriger, am vierten Tag signifikant ($p < 0,05$) niedriger als bei Allopurinolapplikation.

Harnsäure-Ausscheidung im Tag-Urin:

Am ersten und dritten Tag unter Therapie lag die Ausscheidung bei Allopurinol signifikant ($p < 0,05$) niedriger als bei Benzbromaron, am zweiten, vierten und fünften Tag war sie hochsignifikant ($p < 0,01$) niedriger.

Harnsäure-Ausscheidung im Nacht-Urin:

Unter Allopurinol kam es ab dem zweiten Tag unter Therapie zu einer signifikant ($p < 0,05$) niedrigeren Harnsäureausscheidung im Nachturin verglichen mit Benzbromaron.

Harnsäure-Gesamtausscheidung im 24-h-Urin: siehe Abb. 9

Die Wirkung von Allopurinol zeigte eine signifikant ($p < 0,05$) (dritter Tag) bzw. hochsignifikant ($p < 0,01$) (zweiter, vierter und fünfter Tag) niedrigere Harnsäureausscheidung als Benzbromaron an korrespondierenden Tagen.

Verhalten der Serumharnsäurekonzentration unter Allopurinol- und Benzbromarongabe

n = 6 männliche Probanden — t = 5 Tage

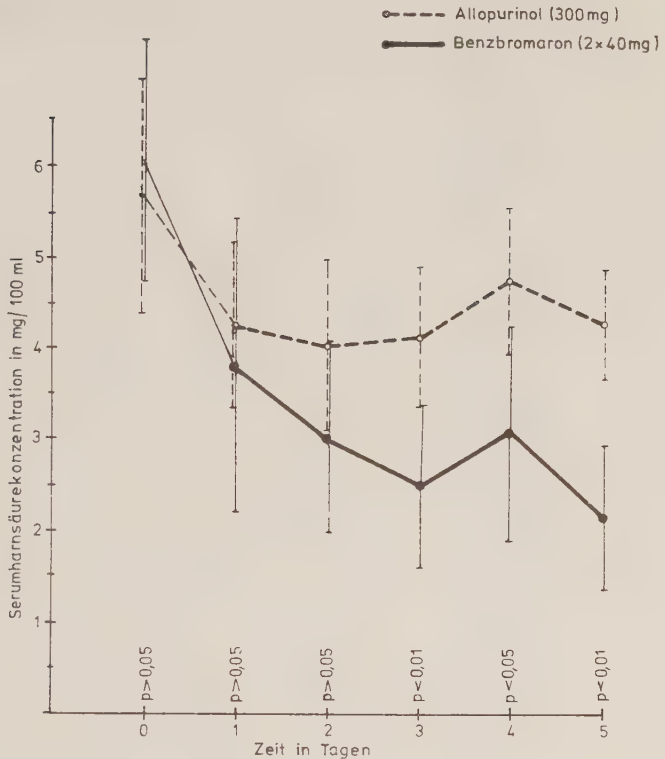


Abbildung 8: Verhalten der Serumharnsäurekonzentration bei 6 gesunden Männern während der Behandlung mit Allopurinol (1x300mg) und Benzbromaron (2x40mg, mikronisiert) über 5 Tage. (Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzschranken).

Verhalten der Harnsäure-Gesamtausscheidung unter Allopurinol- und Benzbromarongabe

n = 6 männliche Probanden — t = 5 Tage

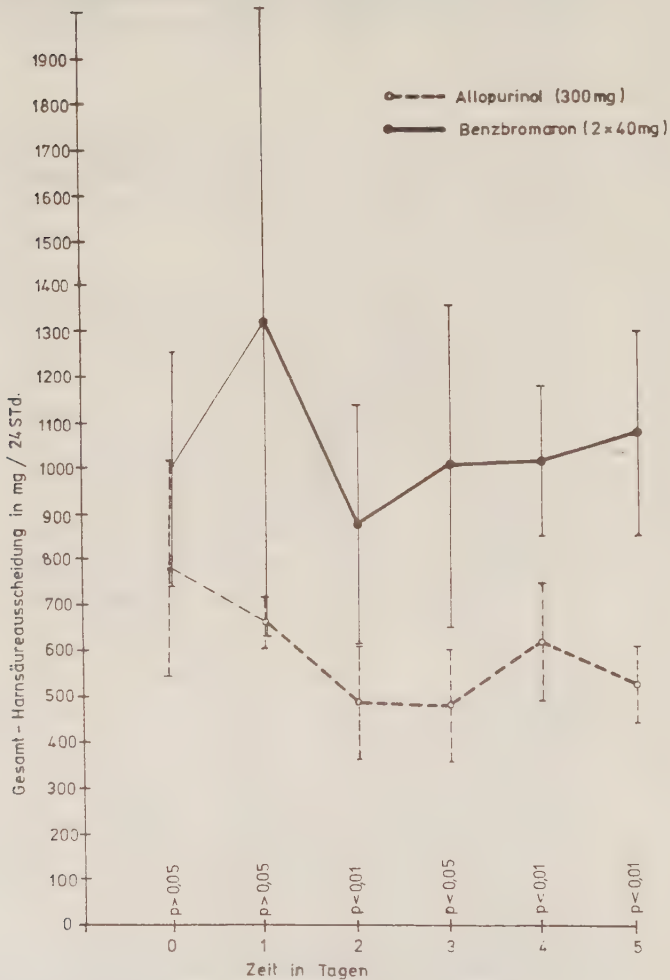


Abbildung 9: Verhalten der Harnsäure-Gesamtausscheidung bei 6 gesunden Männern während der Behandlung mit Allopurinol (1x300mg) und Benzbromaron (2x40mg, mikronisiert) über 5 Tage. (Mittelwerte, Standardabweichungen, Signifikanzschranken).

Harnsäure-Clearance:

Ab dem zweiten Tag unter Therapie mit Allopurinol bzw. Benzbromaron war die Clearance für Benzbromaron signifikant ($p < 0,05$) höher, am dritten Tag sogar hochsignifikant ($p < 0,01$) höher als für Allopurinol.

Diskussion

Purinreiche Ernährung

Nach Nugent (70) läßt sich der Harnsäurespiegel beinahe beliebig beeinflussen. Zöllner (90) gibt an, daß zwischen dem diätetischen Puringehalt und der Harnsäure-Ausscheidung eine lineare Beziehung besteht. Im vorliegenden Falle fand sich zwischen Purinaufnahme ($\hat{x}$) und Harnsäure im Urin ($\hat{y}$) folgende Beziehung (Tag 1 - 5):

$$y = 0,038 x + 1075 \text{ (in mg gebildete Harnsäure).}$$

$$R = 0,029 \text{ (Korrelationskoeffizient).}$$

Die Angabe von Zöllner ließ sich nicht bestätigen, wobei zu bemerken ist, daß die Normalernährung mit Protokoll einen gewissen Unsicherheitsfaktor in sich birgt.

Durch die zusätzliche Gabe von 840 mg Purinbasen in Form von freien Basen Adenin und Guanin, die sofort in den Stoffwechsel eingeschleust werden als Purinnucleotide (72) oder direkt zu Hypoxanthin bzw. Xanthin umgebaut werden können (19, 22), erhöhte sich die Serumharnsäurekonzentration nach fünf Tagen um 0,88 mg/100ml, die Ausscheidung um 100 mg Harnsäure im 24-h Urin.

Nach Zöllner (90) sollte es zu einer Erhöhung der Harnsäure im Serum um 0,68 mg/100ml und der Ausscheidung um 116 mg kommen, nach Sorenson (83) um 0,77 mg/100ml bzw. 97 mg. Die Purinbelastung mit durchschnittlich 339 mg Purin-N bzw. 805 mg gebildete Harnsäure lag um 33 % (10) bzw. 66 % (71) höher als die Purinzufuhr der Normalbevölkerung.

Alkohol

Vergleicht man den durchschnittlichen Alkoholkonsum mit ca. 41 g/Tag (Alter: 19-50 Jahre) im Jahre 77/78 (10) mit dieser Untersuchung, so war die Belastung hier mehr als doppelt so hoch mit durchschnittlich 93 g/Tag und Person.

Schon seit langer Zeit wird dem Alkohol ein nicht geringer Beitrag zur Entstehung der Gicht zugeschrieben (63).

Mehrere Autoren konnten eine Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum nachweisen (39, 40, 68, 26, 27, 30, 88, 12, 13).

Dies ließ sich in dieser Versuchsreihe nicht bestätigen. Auch die Tag- und Nacht-Ausscheidung blieb unverändert. In diesem Zusammenhang sei auf die Arbeit von Matzkies et al. (56) verwiesen, die sich detaillierter mit diesem Ergebnis auseinandersetzt.

Als Ursachen einer alkohol-induzierten Harnsäureerhöhung wird folgendes diskutiert:

- Kompetitive Hemmung der Harnsäurereabsorption durch erhöhten Lactatspiegel (28, 39, 8, 40).
- Gesteigerte De-novo-Synthese von Purinen in der Leber (26, 27).
- Abfall der ATP-Konzentration (78, 11).
- Extreme Alkalose (76).
- Überschießende Diurese mit Verminderung der Reabsorptionsleistung für Harnsäure (88).
- Erhöhter Hämatokrit (88).
- Verschiebung des Redoxpotentials (NAD/H_2 und NADP/H_2) zur reduzierten Seite durch Oxidation des Alkohols (12).

Die Frage, welche Faktoren ausschlaggebend sind, um zu einer Erhöhung der Harnsäure durch Alkohol zu kommen, sind letztendlich noch nicht entschieden. Alkoholexzesse scheinen eine wesentliche Rolle zu spielen.

Benzbromaron

Über die hypouricämisierende und uricosurische Wirkung von Benzbromaron bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie wurde das erste Mal von Delbarre et al. (9) und Sternon (86) berichtet. Durch jahrelange Erprobung konnte dies bestätigt werden (32, 33, 34, 41, 43, 58, 65, 82, 84 u.a.). Nicht nur bei Hyperurikämikern, sondern auch bei Gesunden führt Benzbromaron schon innerhalb eines Tages zu einer deutlichen Senkung der Serumharnsäurekonzentration (45). In der eigenen Studie wurde mikronisiertes Benzbromaron appliziert, das rascher und vollständiger resorbiert wird (31) als die nicht-mikronisierte Form; 80 mg mikronisiert entsprechen 100 mg nicht-mikronisiert (31). Die Halbwertszeit liegt bei 2,6 Stunden (69), nach 24 Stunden finden sich keine meßbaren Benzbromaronkonzentrationen mehr im Serum. Die Wirkung dauert aber bis 48 Stunden an, da es in aktive Metaboliten durch Dehalogenierung in der Leber umgesetzt wird (31).

In der vorliegenden untersuchung wurde die Wirksamkeit von Benzbromaron unter einer purin- und alkoholreichen Ernährung geprüft.

Es zeigte sich eine starke Senkung der Serumharnsäurekonzentration innerhalb eines Tages um 38 %, innerhalb von fünf Tagen um durchschnittlich 64 %. Eine intermittierend erhöhte Ausscheidung im Urin war nach fünf Tagen so groß wie vor Therapiebeginn. Bei niedriger Serumkonzentration war eine hohe Clearance (um bis zu 339 % erhöht) dafür verantwortlich. Im Bezug auf die renale Ausscheidung sprachen die Probanden verschieden an. Die Hälfte hatte vor Therapiebeginn höhere Werte und zeigten eine Sofortwirkung auf Benzbromaron mit einem Ausscheidungsmaximum am ersten Therapietag. Die anderen mit niedrigeren Ausgangswerten hatten ihr Maximum am dritten Therapietag. Eine verzögerte Wirkung bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie wies be-

reits Zöllner (93) nach. Später bestätigte dies Matzkies (46).

Die hohe Harnsäureausscheidung stellt eine starke Belastung für die Niere dar, mit der Gefahr des tubulären Ausfalls von Uratkristallen und Bildung von Harnsäure-Konkrementen im Nierenhohlraum (57). Der Grenzwert für den Harnsäureausfall im Urin liegt bei 50 mg/100ml (29). Während der Benzbromarontherapie lag die Harnmenge bei durchschnittlich 2239 ml/24 h mit einer Harnsäurekonzentration von 49 mg/100ml im Steady-State. Das Risiko einer Urikopathie scheint somit sehr hoch zu sein, zumal die Probanden laufend angehalten wurden viel zu trinken. Von der renalen Seite aus betrachtet liefert Benzbromaron kein befriedigendes Ergebnis.

Um etwaige Interaktionen von Alkohol und Benzbromaron zu eruieren, wurden morgens und abends je 40 mg Benzbromaron verabreicht. Die maximale Serumkonzentration von Benzbromaron fällt mit der Aufnahme von Alkohol zusammen. Zwischen der Tag- und Nacht-Harnsäureausscheidung waren aber keine Unterschiede festzustellen. Dies spricht gegen eine Beeinflussung.

Als Ursache der Wirkung von Benzbromaron werden verschiedene Faktoren diskutiert. Der Hauptwirkmechanismus besteht zweifelsohne in einer Hemmung der aktiven Reabsorption von Harnsäure im proximalen Tubulus der Niere (2, 20, 25, 31, 81, 84).

Einige Autoren (20, 85) konnten zeigen, daß die Wirkung unter gleichzeitiger Applikation von Pyrazinamid, einem Hemmstoff der tubulären Harnsäuresekretion, ganz oder nur z.T. abgeschwächt wird. Von anderer Seite wurde dies nicht bestätigt (31). Die Frage, welche Rolle die Sekretion unter Benzbromaron spielt, bleibt noch offen.

Unter Fastenbedingungen kommt es zu einer Ketoacidose und damit zu einer Sekretionsblockade für Harnsäure.

Benzbromaron zeigte auch unter diesen Bedingungen eine potente Wirkung (81).

Die bei Alkoholgenuß oft angeführte Lactatacidurie, die ebenfalls zu einer tubulären Harnsäure-Sekretionshemmung führt (68), beeinflusste die Benzbromaronwirkung nicht - vorausgesetzt, daß sie überhaupt eine Rolle spielt.

Müller (65) machte eine Steigerung der Adenin- und Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase-Aktivitäten verantwortlich für die Benzbromaronwirkung, wodurch es über einen Anstieg von AMP und GMP zu einer Hemmung der Phosphoribosylpyrophosphat-Amidotransferase, dem geschwindigkeitsbestimmenden Enzym der Purin-de-novo-Synthese, kommt also zu einer Verminderung der de-novo-Purinsynthese. Sorenson (84) und Becher (2) widerlegten dies.

Eine vermehrte enterale Elimination wird ebenfalls diskutiert. Müller (65) fand eine um 50 % höhere Allantoinausscheidung, d.h. der enterale Harnsäureumsatz durch die bakterielle Urikase zu Allantoin war erhöht. Mit Hilfe einer differenzierteren Untersuchungstechnik fand sich aber eine unveränderte enterale Harnsäureelimination (33).

Diskutiert wird auch eine kompetitive Verdrängung von Harnsäure aus der Plasmaeiweißbindung durch Benzbromaron (32, 79).

Da selbst bei anephrischen Patienten der Harnsäurespiegel gesenkt werden kann (36), ist zu schließen, daß ein zusätzlicher extrarenaler Wirkmechanismus vorhanden ist. Die eigene Untersuchung bestätigt dieses, da trotz niedrigem Serumspegel die Harnsäureausscheidung vor und nach Therapie konstant war, bei konstanter Purinzufuhr.

Benzbromaron führt zu einer Reduktion der Harnsäure im Serum in Kurzzeit-Studien über 50 % bei Hyperurikämie- und Gicht-Patienten. Gesunde zeigen im Allgemeinen das

gleiche Verhalten, nur liegt die renale Ausscheidung meist höher als bei Hyperurikämikern (52).

Mertz (58) berichtet bei 23 hyperurikämischen Patienten, wobei sieben davon eine manifeste Gicht hatten, von einer 46±14 %-igen Reduktion des Serumspiegels mit 100 mg Benzbromaron.

In einer Studie mit 54 Hyperurikämikern und 12 gesunden Probanden, die mit 100 mg Benzbromaron und 1 g Colchicin behandelt wurden, zeigte sich in beiden Gruppen ein ähnlich uricosurischer Effekt. Die Harnsäure im Serum wurde nach einer Woche Therapie um durchschnittlich 55 % vermindert. Die Clearance für Harnsäure war nach 24 Stunden auf 308 % angestiegen und lag nach einer Woche bei 188 % (4).

Unter 80 mg mikronisiertem Benzbromaron fiel der Serumspiegel nach 24 Stunden um 33,5 % beim Gesunden, beim Gichtpatienten um 30 % ab (32).

Eine Untersuchung mit 300 mg bei Gichtpatienten führte zu einem Abfall um 73 % von 8,4 auf 3,0 mg/100ml nach fünf Tagen. Die renale Ausscheidung stieg von 529 mg (Ausgangswert) auf 1188 mg am ersten Tag und ging auf 664 mg am siebten Tag zurück (66).

Matzkies (43) konnte bei Gicht- und Hyperurikämie-Patienten durch Applikation von 100 mg Benzbromaron die Serumkonzentration nach sechs Tagen auf 2,9 mg/100ml senken.

Die Ausscheidung stieg von 347 mg auf 754 mg am ersten Tag und auf 679 mg am sechsten Tag. Nach Absetzen stieg die Serumharnsäure nach einem Tag von 2,9 auf 4,3 mg/100ml.

Derselbe Autor (45) führte bei Gesunden eine Studie mit 100 mg Benzbromaron durch. Nach fünf Tagen fiel die Harnsäure im Serum von 5,5 auf 2,0 mg/100ml ab. Die Ausscheidung stieg von 716 mg (Ausgangswert) über 1419 mg (Erster Tag) auf 956 mg am vierzehnten Tag.

In einem ambulanten Feldversuch (48) mit 3899 Gichtikern und Hyperurikämikern kam es nach 10 Tagen zu Abfall der Serumharnsäure um durchschnittlich 40 %.

Jelke (34) machte Untersuchungen mit Brausegranulat (50 mg Benzbromaron), wodurch sich die Harnsäure im Serum um 38 % erniedrigte (nach fünf Tagen).

In einer Langzeitstudie, durchgeführt an Gicht- und Hyperurikämie-Patienten, fand Masbernard (41) bei einer Gabe von 75 und 100 mg Benzbromaron eine Reduktion der Serumharnsäure um durchschnittlich 54 % und eine Verringerung des Gesamtharnsäurebestandes um 75 % nach einem Jahr. Tophöse Herde verschwanden innerhalb von 6 - 18 Monaten. Masbernard sieht Benzbromaron als das Mittel der Wahl bei Gicht und Hyperurikämie an.

Durch den extrem niedrigen Serumharnsäurespiegel kommt zu einer Verringerung des Urat-Pools (66) und somit zu einem Abbau tophöser Herde.

Die Annahme, bei Dauerbehandlung käme es zu einer Schädigung der Niere, wurde bisher nicht bestätigt.

Von verschiedenen Autorengruppen (3, 36) wurde eher eine Verbesserung als eine Verschlechterung der Nierenfunktion gefunden. Matzkies (50) schloß eine zu Therapiebeginn nephrogene Schädigung durch die bei Gicht- und Hyperurikämiepatienten meist nur initial auftretende Hyperuraturie aus.

Allopurinol

1963 fand Rundles (75), daß es nach Applikation des Xanthin-oxidase-Hemmers Allopurinol zur Hemmung der Harnsäurebildung kommt. Somit lag ein neues Medikament zur Therapie von Hyperurikämie und Gicht vor. Im folgenden bestätigten zahlreiche Autoren diese Wirkung (7, 14, 23, 42, 62, 74, 91). Gesunden sprachen ähnlich auf Allopurinol an (76)

Ziel dieser Untersuchung war es, die Wirksamkeit unter den diätetischen Auflagen einer purin- und alkoholreichen Ernährung zu prüfen.

Nach Applikation von 300 mg Allopurinol als Einmaldosis morgens fiel die Serumharnsäurekonzentration innerhalb von fünf Tagen signifikant um durchschnittlich 25 % auf $4,3 \pm 0,6$ mg/100ml ab, die Gesamt-Harnsäureausscheidung fiel hochsignifikant um 31 % um 531 ± 83 mg/24h ab. Diese Werte lagen signifikant niedriger als der Vorwert ohne Purinzulage und Alkohol.

Es zeigte sich, daß Allopurinol sehr gut wirksam ist, trotz hoher Purin- und Alkoholbelastung.

Allopurinol wird rasch resorbiert und metabolisiert, seine Halbwertszeit liegt bei 2 - 4 Stunden (16). Der größte Teil wird schnell zu Oxipurinol oxidiert (16), das eine Halbwertszeit von ca. 28 Stunden hat (16); ein kleinerer Teil wird durch die Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyl-Transferase (HG-PRT) unter Verbrauch von Phosphoribosyl-pyrophosphat (PRPP) zu Allopurinol-Ribonucleotid umgewandelt (24), welches die Purin-de-novo-Synthese durch Hemmung der Amidotransferase vermindert.

Allopurinol und Oxipurinol hemmen kompetitiv die Xanthin-oxidase (75, 16), wobei Allopurinol ca. fünf mal potenter ist als Oxipurinol (14). Die Xanthinoxidase setzt Hypoxanthin zu Xanthin und Xanthin zu Harnsäure um (22).

Wird dieses Enzym gehemmt, so fällt weniger Harnsäure an und Konzentrationen von Xanthin und Hypoxanthin steigen im Serum an, wobei die letztgenannten unter PRPP-Verbrauch zu IMP, AMP und GMP reutilisiert werden (24). Diese wiederum hemmen die Amidotransferase (24). Edwards et al. (15) wies eine gesteigerte Hypoxanthin-Reutilisation mit einem Anstieg der HG-PRT-Aktivität nach.

Auch das Oxipurinol-Nucleotid, synthetisiert unter PRPP-Verbrauch mit Hilfe der Orotat-Phosphoribosyltransferase (24), hemmt die Amidotransferase (15).

Die geschwindigkeitsbestimmende Reaktion wird nicht nur von der Aktivität der Amidotransferase bestimmt, sondern auch von der PRPP-Konzentration.

Unter Allopurinol fällt die PRPP-Konzentration um mehr als 50 % ab (66), wodurch wiederum die de-novo-Synthese vermindert wird.

Die Hemmung der Purinsynthese betrifft vorwiegend die exogene Harnsäure-Synthese, d.h. der Harnsäure, die aus Nahrungspurinen hervorgegangen ist. Zöllner et al. (23) fand nach Applikation von 400 mg Allopurinol eine vollständige Elimination der exogenen Uratquote, während die endogene Harnsäuresynthese nur um ca. 44 % gehemmt wurde.

Neben der Wirkung auf den Purinstoffwechsel greift Allopurinol auch in den Pyrimidinstoffwechsel ein. Allopurinol sowie die Ribonucleotide von Allopurinol, Oxipurinol und Xanthin führen zu einer Hemmung der Orotidylcarboxylase mit vermehrter Ausscheidung von Orotidin und Orotsäure (18).

Trotz erhöhter Hypoxanthin- und Xanthinausscheidung kommt es zu keiner Bildung von Xanthinsteinen, auch nach jahrelangem Gebrauch (76), da das Löslichkeitsprodukt für die Oxipurine höher ist als für Harnsäure.

Es findet auch kein Einbau von Allopurinol, einem Struktur-analogen von Hypoxanthin, in Nucleinsäuren statt (16).

Die Einwirkungen von Allopurinol auf den Stoffwechsel, wie Hemmung der Xanthinoxidase, die daneben noch viele andere Metabolite abbaut (76), vermehrte Xanthinsäure-, Orotidin- und Orotsäureausscheidung, Eingriff auf Purin- und Pyrimidinstoffwechsel, sind somit sehr vielfältig.

Als Nebenwirkungen stehen allergischen Exanthem (76), Magenunverträglichkeit, Pruritus und allgemeine Schwäche (54) im Vordergrund.

Auch unter Alkoholbelastung traten in dieser Untersuchung keine Nebenwirkungen auf. Die Alkoholtoleranz wurde nicht vermindert, was Rundles (76) bestätigte.

Taupitz-Stahn (88) machte Versuche mit Alkohol bei Schweinen. Durch eine Alkoholbelastung von 2,4 g Alkohol pro kg Körpergewicht über 75 Tage stieg die Serumharnsäure um 80 %, die renale Harnsäureausscheidung um 100 % an. Ab dem 40. Tag erhielten zwei Schweine je 1500 mg Allopurinol, wodurch sich die Serumkonzentration um 13 %, die Ausscheidung im Urin um 19 % verringerte. Im Vergleich mit den Vorwerten konnte Allopurinol die alkoholinduzierte Hyperurikämie und Hyperuraturie nicht befriedigend senken. Da Allopurinol direkt auf die Purin-de-novo-Synthese einwirkt, scheint der Grund für einen Anstieg der Harnsäure durch Alkohol nicht in einer vermehrten Neusynthese zu liegen.

In einer Studie mit Gichtpatienten (42) bei Applikation von 1 x 300 mg Allopurinol sank innerhalb einer Woche die Serumharnsäurekonzentration um 2,2 mg/100ml ab, die Verminderung der Harnsäureausscheidung war bereits am zweiten Therapietag signifikant.

Bei hyperurikämischen Patienten (59) fand innerhalb von fünf Tagen eine Senkung der Serumharnsäure um 1,8 mg/100ml

statt. Nach neun Tagen lag die Ausscheidung bei 380 mg/24h, und war somit um fast 50 % niedriger als vor Therapie. Die Clearance für Harnsäure blieb konstant.

Zahlreiche andere Autoren beschrieben ähnliche Ergebnisse (23, 35, 60, 61, 74, 76, 91).

Griebisch et al.(21) gab gesunden Probanden bei einer purin-armen Basisdiät eine Purinzulage von 452 mg Purin-N. Die Harnsäure im Serum stieg auf Werte um 6,4 mg/100ml, die Ausscheidung auf 1513 mg/24h an. Nach Applikation von 300 mg Allopurinol fiel die Serumkonzentration auf 4,7 mg/100ml ($\hat{=}$ 27 % Senkung), die Ausscheidung auf 954 mg/24h ($\hat{=}$ 37 % Senkung), ab. Die Oxipurinausscheidung stieg um das 20-30 fache.

Eine durch prolongiertes Fasten induzierte Hyperurikämie bei Gesunden (86) konnte durch Allopurinol in einer Dosierung von 300 mg nicht hinreichend gesenkt werden. Die Uratlöslichkeitsgrenze wurde deutlich überschritten.

Allopurinol - Benzbromaron

Allopurinol senkt die Serumharnsäurekonzentration nicht so stark wie Benzbromaron, führt aber zu einer signifikant niedrigeren Harnsäureausscheidung im Urin.

Nach fünf Therapietagen war die Serumkonzentration unter Benzbromaron um 50 % niedriger als unter Allopurinol, die Harnsäureausscheidung im Urin war unter Benzbromaron doppelt so hoch.

Mertz (61) führte als erster einen intraindividuellen Wirkungsvergleich von 300 mg Allopurinol mit 100 mg Benzbromaron durch. Benzbromaron senkte die Serumharnsäure im Durchschnitt um 69 % stärker als Allopurinol. Die Werte lagen bei $3,04 \pm 0,92$ bzw. $5,09 \pm 1,25$ mg/100ml.

In einer ähnlichen Studie (38) mit 80 mg mikronisiertem Benzbromaron und 300 mg Allopurinol für sieben Tage bei Hyperurikämikern fiel der Serumspiegel von 9,59 mg/100ml auf 6,20 mg/100ml nach Benzbromaron ($\hat{=}$ 35 % Abfall) und auf 7,01 mg/100ml nach Allopurinol ($\hat{=}$ 27 % Abfall).

Vorteile von Allopurinol

- Geringe renale Harnsäureausscheidung.
- Ausreichende Senkung der Serumharnsäurekonzentration.

Nachteile von Allopurinol

- Eingriff in Purin- und Pyrimidinstoffwechsel.
- Geringer Gradient zwischen Serum und Uratablagerungen, wodurch der Abstrom aus den tophösen Herden gering ist.

Vorteile von Benzbromaron

- Rasche und starke Senkung des Serumharnsäurespiegels.
- Großer Gradient zwischen Serumharnsäurekonzentration und Konzentration in tophösen Herden.
- Vorwiegend renaler Angriffspunkt, praktisch kein Eingriff in den Stoffwechsel.

Nachteile von Benzbromaron

- Hohe renale Harnsäureausscheidung mit Gefahr des Ausfalls von Harnsäurekristallen.
- Hohe Flüssigkeitszufuhr notwendig.
- Auslösung eines akuten Gichtanfalles durch die plötzliche starke Senkung der Serumharnsäurekonzentration
 - "Geröll in Bewegung" - (77), besonders bei intermittierender Medikation bei mangelhafter Patienten-Compliance.
- evtl. Bromidkumulation bei Dauertherapie (1).

Ein Versuch die Nachteile von Benzbromaron zu umgehen, war eine Reduktion der Dosis von 100 mg auf 50 mg und 25 mg. Matzkies et al. (46) behandelte Patienten mit Hyperurikämie mit 25 und 50 mg Benzbromaron. Die Serum-

harnsäurekonzentration konnte in den therapeutischen Bereich gesenkt werden. Bei beiden Dosierungen kam es initial zu einer Erhöhung der Uratausscheidung, die aber nach dem vierten Tag z.T. unter den Werten vor Beginn lag. Bei einer höheren Dosierung liegt im Allgemeinen die Uratausscheidung höher.

Ziel jeder Behandlung ist es, eine Therapie des geringsten Risikos zu finden, bei maximalem Nutzen.

Um dem Auftreten von Nebenwirkungen entgegen zu wirken, wurde schon sehr früh mit einer Kombinationsbehandlung begonnen.

Matzkies et al. (44) konnten zeigen, daß eine Mischung von 100 mg Allopurinol mit 20 mg Benzbromaron günstig ist. Die Serumharnsäure fiel von 7,24 auf 4,52 mg/100ml. Die renale Ausscheidung blieb konstant.

Mertz (60) fand bei gleicher Medikation eine geringere Harnsäure-Ausscheidung im Urin als vor Therapie bei hyperurikämischen Patienten. Eine initial vermehrte Ausscheidung wurde dabei nicht beobachtet.

Unter der Kombinationstherapie kam es auch zu einer guten Rückbildung tophöser Herde (54).

Zusammenfassung

Unter Normalkost mit einer Purinzulage von 840 mg Purinbasen und einer Alkoholbelastung von 1,22 g Äthanol pro kg Körpergewicht und Tag, in Form von Diabetikerwein, wurde bei sechs gesunden, männlichen Probanden die Wirksamkeit einer täglichen Gabe von 1 x 300 mg Allopurinol und von 2 x 40 mg mikronisiertem Benzbromaron über fünf Tage geprüft.

Benzbromaron verminderte die Serumharnsäurekonzentration von $6,08 \pm 1,33$ mg/100ml vor Therapiebeginn auf $2,18 \pm 0,79$ mg/100ml (64 % Abfall). Die Ausscheidung war intermittierend am ersten Therapietag um ca. 300 mg/24h erhöht und lag nach fünf Tagen Therapie so hoch wie vor Therapie. Die Harnsäure-Clearance erhöhte sich von $11,03(8,76-16,96)$ ml/min auf $37,35 \pm 13,07$ ml/min.

Unter Allopurinol wurde die Serumharnsäurekonzentration von $5,72 \pm 1,29$ mg/100ml auf $4,30 \pm 0,60$ mg/100ml gesenkt (25 % Abfall). Die Ausscheidung lag nach fünf Tagen bei $531 \pm 83,4$ mg/24h. Die Clearance blieb konstant mit 9 ml/min. Bei beiden Medikamenten waren keine signifikanten Unterschiede zwischen der Tag- und Nacht-Harnsäureausscheidung im Urin nachweisbar.

Alkohol zeigte keine Interferenzen mit Allopurinol und Benzbromaron.

Die harnsäuresenkende Wirkung von Benzbromaron war wesentlich stärker als die von Allopurinol.

Literaturverzeichnis

1. Arzneimittel-Telegramm: Thema des Monats:
Bedenken gegen Gichtmittel Benzbromaron, Bromid
Kumulation bei Dauergebrauch? Allopurinol Mittel
der ersten Wahl?
9/1977, S.71-72
2. Becher, H.:
Einfluß von Benzbromaron auf den Purinnukleotid-
stoffwechsel.
Therapiewoche 27, 1126-1143 (1977)
3. Begemann, H., et al.:
Die Behandlung der Urikopathie mit Benzbromaron unter
besonderer Berücksichtigung der Niereninsuffizienz.
Therapiewoche 25, 16: 2184 (1975)
4. Carbonnet, F., Rossier J.:
La benzbromarone dans la traitement de l'hyperuricémie.
Revue Suisse de Médecine 62: 1337 (1973)
5. Cremer, H.-D.:
Die große Nährwerttabelle, Neuausgabe 1980/81.
Gräfe und Unzer Verlag München, 1980
6. Delbarre, F., C. Auscher, B. Amor:
Action uricosurique et antigoutteuse de certains
dérivés du benzofuranne.
La Presse Médicale 73, 48: 2725-6 (1965)
7. Delbarre, F., B. Amor, C. Auscher, A. DeGery:
Treatment of gout with allopurinol, a study of 106 cases.
Arm. rheum. Dis. 25, 627 (1966)
8. Dellbarre, F., C. Auscher, H. Brouichet, A. Gery:
Action de l'ethanol dans la goutte et sur le métabolisme de l'acid urique.
Sem. Hôp., Paris 43, 659 (1967)
9. Delbarre F., C. Auscher, J.L. Oliver, et al.:
Traitement des hyperuricémies et de la goutte par les
dérivés du benzofuranne.
Sem. Hôp. 43: 1127-33 (1967)
10. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.:
Ernährungsbericht 1980.
Frankfurt a.M. 1980

11. Dietze, G., M. Wickemayr, K.D. Hepp, J. Grunst, H. Mehnert:
79. Tagung Dtsch. Ges. inn. Med., Wiesbaden 1973
12. Domschke, S., W. Domschke, C.S. Lieber:
Hepatic Redox State: Attenuation of acute effects
of ethanol induced by chronic ethanol consumption.
Life Sciences Vol. 15: 1327-34, U.S.A. (1974)
13. Drum, E.D., P.A. Goldmann, C.B. Jankowski:
Elevation of Serum Uric Acid as a Clue to Alcohol Abuse.
Arch. Intern. Med. 141: 477-9 (1981)
14. Dunky, A., V. Nitsche, R. Eberl:
Zur Frage der therapeutischen Wirksamkeit von Allopurinol
in Retardform bei Gicht und Hyperurikämie.
Wien. klin. Wschr. 93,2: 65-8 (1981)
15. Edwards, N.L., D. Recker, D. Airozo, I.H. Fox:
Enhanced purine salvage during allopurinol therapy:
an important pharmacologic property in humans.
J. Lab. Clin. Med. 98, 5: 673-83 (1981)
16. Elion, G.B., A. Kovensky, G.H. Hitchings, E. Mertz, W. Rundles:
Metabolic studies of allopurinol, an inhibitor of
xanthine oxidase.
Biochemical Pharmacology 15: 863-80 (1966)
17. Emmerson, B.T.:
Drug control of gout and hyperuricaemia.
Drugs 16: 158-66 (1978)
18. Fox, R.M., D. Royse-Smith, W.J. O'Sullivan:
Orotidinuria induced by allopurinol.
Science 168: 861 (1970)
19. Fox, J.H.:
Purine Ribonucleotide Catabolism: Clinical and bio-
chemical significance.
Nutr. Metabol. 16: 65-78 (1974)
20. Gougoux, A., G. Lemieux, P. Vinay:
Uricosuric effect of benzbromarone in man and laboratory
animals: a comparative study.
Am. J. Physiol. 224: 1431-9 (1973)
21. Griebisch, A., N. Zöllner:
Wirkung von Thiopurinol auf die renale Harnsäure-
und Oxypurin-Ausscheidung des Menschen unter modi-
fizierter Formeldiät mit konstantem Puringehalt.
Verhandl. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81: 1462-6 (1975)

22. Greiling, H.:
Zur klinischen Biochemie der Gicht.
Dsch. Med. J. 336 (1969)
23. Gröbner, W., N. Zöllner:
Das unterschiedliche Verhalten der endogenen und
exogenen Uratquote nach Verabreichung von Allopurinol.
Z. f. Ges. Inn. Med. Wiesbaden, Gemeinsame Herbst-
tagung 351 (1970)
24. Gröbner, W., N. Zöllner:
Zur Beeinflussung der Purin- und Pyrimidinsynthese
durch Allopurinol.
Klin. Wschr. 53: 255-60 (1975)
25. Gröbner, W., N. Zöllner:
Therapie der Gicht.
Therapiewoche 27: 1116-25 (1977)
26. Grunst, J., G. Dietze, M. Wicklmayr, H. Mehnert:
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 80: 487 (1974)
27. Grunst, J., G. Dietze, M. Wicklmayr:
Effect of ethanol on uric acid production of human liver.
Nutr. Metabol. 21(Suppl. 1): 138-41 (1977)
28. Gutmann, A.B., T.F. Yü, L. Bergen:
Tubular secretion of urate in man.
J. clin. Invest. 38: 1778-81 (1959)
29. Häntzschel, U., V. Költzsch:
Diagnostische Wertigkeit der renalen Uratausscheidung.
Z. Ges. Inn. Med. 6: 180-4 (1978)
30. Hartmann, H., H. Förster:
Studies of the influence of ethanol and of lactic
acid on uric acid metabolism.
Adv. Exp. Med. Biol. 76A: 509-18 (1976)
31. Heel, R.C., R.N. Brogden, T.M. Speight, G.S. Avery:
Benzbromarone: A review of its pharmacological
properties and therapeutic use in gout and hyper-
uricaemia.
Drugs 14: 349-66 (1977)
32. Jain, A.K., J.R. Ryan, F.G. McMahon, R.J. Noveck:
Effect of single oral doses of benzbromarone on serum
and urinary uric acid.
Arth. Rheum. 17, No.2: 149-57 (1974)
33. Janzen, D., D.P. Mertz, E. Scheiffele, O. Kühnhold:
Renale Ausscheidung von Allantoin bei normourikämischen
und hyperurikämischen Personen unter der Wirkung von

- Benzbromaron.
Klin.Wschr. 55: 1071-3 (1977)
34. Jelke, K., M. Neubauer, G. Krause, A. Jüttner, T. Angar, C. Große-Kliesch, G.L. Bach:
Wirksamkeit und Verträglichkeit einer neuen Benzbromaron-Zubereitung.
Med. Welt 31, 21: 821-2 (1980)
35. Klinger, D.:
Zur Senkung der Serumharnsäure mit Bleminol^R 200 als tägliche Einzeldosis.
Therapiewoche 25, 36: 4935 (1975)
36. Köthe E., C. Büttner, E. Quellhorst, F. Scheler:
Behandlung der Hyperurikämie bei Niereninsuffizienz mit Benzbromaronum.
Therapiewoche 23, 35: 2927 (1973)
37. Lasaroff, N.:
Die Uratclearance als Diagnostikum der Urikopathie.
Zschr. Urol. Bd. 67: 847-51 (1974)
38. Lee, J.K.:
An evaluation of the comparative efficiency of benzbromarone, probenecid and allopurinol, in hyperuricemic patients.
Unpublished data (1977), siehe (31).
39. Lieber, C.S., C.S. Davidson:
Some metabolic effects of ethyl alcohol.
Amer. J. Med. 33: 319 (1962)
40. MacLachlan, M.J., G.P. Rodnan:
Effect of food, fast and alcohol on serum uric acid and acute attacks of gout.
Amer. J. Med. 42: 38 (1967)
41. Masbernard, A., C.P. Giudicelli:
Ten years experience with benzbromarone in the management of gout and hyperuricaemia.
S. Afr. Med. 59, 20: 701-6 (1981)
42. Matzkies, F., G. Berg:
Zur Wirkung einer täglichen Einzeldosis von 300 mg Allopurinol auf die Serumharnsäure und Uratausscheidung bei Gichtpatienten.
Dtsch. Med. Wschr. 48: 2464-5 (1974)
43. Matzkies, F., R. Neuwirth, G. Berg:
Serumharnsäure und Urat-Ausscheidung nach Benzbromaron-Therapie bei Patienten mit Gicht und Hyperurikämie.
Forts. Med. 26: 1427-9 (1976)

44. Matzkies, F., G. Berg:
Behandlung von Hyperurikämie mit einer Kombination
von Allopurinol und Benzbromaron.
Dtsch. Med. Wschr. 101: 1568-70 (1976)
45. Matzkies, F., G. Berg:
Zur Wirkung von 100mg und 50mg Benzbromaron bei Gesunden.
Forts. Med. 27: 1745-7 (1977)
46. Matzkies, F., G. Berg, R. Minzlaff:
Hyperurikämie-Behandlung mit Tagesdosen von 50 und 25mg
Benzbromaron.
Forts. Med. 27: 1748-50 (1977)
47. Matzkies, F., G. Berg:
Beziehungen zwischen Hypertonie, Azotämie und Hyper-
urikämie.
Therapiewoche 27:1076-8 (1977)
48. Matzkies, F.:
Wirkungen und Nebenwirkungen von Benzbromaron bei
der Initialbehandlung von Hyperurikämie und Gicht.
Forts. Med. 32: 1619-21 (1978)
49. Matzkies, F.:
Die medikamentöse Behandlung von Gicht und Hyperurikämie.
Deutsche Apothekerzeitung 41: 1506-9 (1978)
50. Matzkies, F.:
Verhalten von Natrium und Kalium in Serum und Urin
unter Behandlung mit Benzbromaron.
Forts. Med. 3: 123-4 (1979)
51. Matzkies, F.:
Moderne Behandlung von Gicht und Hyperurikämie.
Mod. Med. 12 (1979)
52. Matzkies, F.:
Verhalten der Harnsäureausscheidung unter Gabe von
uricosurisch wirksamen Substanzen.
Akt. Urol. 10: 301-2 (1979)
53. Matzkies, F.:
Harnsäure-induzierte Krankheiten. Teil 1: Klinische
Bild, Manifestationsformen.
Forts. Med. 13: 453-6 (1980)
54. Matzkies, F.:
Harnsäure-induzierte Krankheiten. Teil 2: Therapie.
Forts. Med. 13: 512-8 (1980)
55. Matzkies, F., U. Bader, H. Ferber:
Hyperurikämie: Dosierung von Benzbromaron.
Mod. Med. 8:381-2 (1980)

56. Matzkies, F., R. Steinberg:
Untersuchungen zur Wirkung von Äthanol und Purinkörpern
auf den Harnsäure-Stoffwechsel, Dissertation, Erlangen 1984
57. May, P.:
Harnsäure-Urolithiasis.
Dtsch. Ärzteblatt 18: 1123-8 (1972)
58. Mertz, D.P.:
Modifikations in serum uric acid levels with benzbromarone.
Mün. Med. Wschr. 111: 491 (1969)
59. Mertz, D.P.:
Vermindertes Risiko bei der Behandlung von Gicht und
Hyperurikämie.
Dtsch. Med. Wschr. 101: 1288-92 (1976)
60. Mertz, D.P.:
Isolierte und kombinierte Behandlung mit Allopurinol
und Benzbromaron.
Med. Klin. 72: 664-8 (1977)
61. Mertz, D.P.:
Intraindividueller Wirkungsvergleich von 300mg Allo-
purinol mit 100mg Benzbromaron.
Therapiewoche 28: 6080-2 (1978)
62. Mertz, D.P.:
Harnsäuresenkende Wirkung von Benzbromaron-Brause-
granulat und Allopurinol.
Münch. Med. Wschr. 120: 1387-90 (1978)
63. Mertz, D.P.:
Gicht.
Stuttgart 1978³, Thieme Verlag
64. Müller, M.M., W. Bresnik:
Der Einfluß von Benziadaron auf den Purinstoffwechsel
bei Gichtpatienten und Stoffwechselgesunden.
Klin. Wschr. 50: 1015-6 (1972)
65. Müller, M.M., H. Fuchs, G. Pischek, W. Bresnik:
Purinstoffwechsel und Harnsäurepool bei Gichtpatienten
unter Benzbromarontherapie.
Therapiewoche 25: 514 (1975)
66. Müller, M.M., E. Kaiser:
Die Regulation des Purinstoffwechsels und seine
medikamentöse Beeinflussung.
Dtsch. Med. Wschr. 100: 198-204 (1975)
67. Nestlé Gruppe Deutschland:
Kalorien mundgerecht.
Frankfurt a.M. 1980⁴, Umschau Verlag Frankfurt a.M.

68. Newcombe, D.S.:
Ethanol metabolism and uric acid.
Metabolism 21, 12: 1193-1203 (1972)
69. Nitsche, V., H. Mascher:
Nachweis von Benzbromaron im Serum bei einer Kombinationsbehandlung mit Allopurinol und Benzbromaron.
Drug Res. 31 (I), Nr. 3 (1981)
70. Nugent, C.A., F.H. Tyler:
The renal excretion of uric acid in patient with gout and non-gouty subjects.
Clin. Invest. 38: 1890 (1959)
71. Ohlenschläger, G., H. Ulbrich:
Ambulante und klinische Erfahrungen mit einem neuen Harnsäure-Belastungstest.
Therapiewoche 26, 8: 1254 (1976)
72. Ohlenschläger, G., A. Metz:
Zur Kinetik der Metabolisierung oral applizierter Purinderivate: Adenin und Guanin.
Therapiewoche 29: 1674-83 (1979)
73. Radtke, H.W., B. Schoeppe:
Äquivalenz der Bioverfügbarkeit und therapeutischen Wirksamkeit der Allopurinolspezialität Cellidrin[®].
Monatsschrift f. prakt. Med. 9 (1978)
74. Rodnan, G.P., J.A. Robin, S.F. Tolchin:
Efficacy of single daily dose allopurinol in gouty hyperuricemia.
International Symposium on Purine Metabolism, Tel Aviv (1973)
75. Rundles, R.W., J.B. Wyngaarden, G.H. Hitchings, G.H. Elion, H.R. Silberman:
Effects of a xanthine oxidase inhibitor on thiopurine metabolism, hyperuricemia and gout.
Trans. Ass. Amer. Physics. 76:126 (1963)
76. Rundles, R.W., E.N. Metz, H.R. Silberman:
Allopurinol in the treatment of gout.
Ann. Int. Med. 64: 229-258 (1966)
77. Schilling, F.:
Klinik der Gicht.
Therapiewoche 22, 2: 92 (1972)
78. Schirmeister, J., N.K. Man, D. Warning, W. Hallauer:
Zur Frage der extrarenalen Ursache einer Harnsäureretention nach Furosemid.

- Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 73: 1025-8 (1967)
79. Schlosstein, L.H., I. Kippen, M.W. Whitehouse, R. Blue-stone, H.R. Klininberg:
Studies with some novels uricosuric agents and their metabolites: Correlation between clinical activity and drug-induced displacement of urate from its albumin-binding sites.
J. Lab. Clin. Med. 82,3:412-8 (1973)
80. Schräpler, P., E. Schulz, K. Schmahl:
Die Wirkung von Allopurinol(Zyloric 300^R) auf die Hyperurikämie im prolongierten Fasten.
Therapiewoche 27: 342-52 (1977)
81. Schulz, E., P. Schräpler, A. Kleinschmidt:
Die urikosurische Wirkung von Benzbromarone und Pro-benecid unter Fastenbedingungen.
Med. Klin. 73: 240-6 (1978)
82. Scott, W.A.:
Benzbromarone therapy in hyperuricaemia.
J. Int. Med. Res. 9: 82-7 (1981)
83. Sorenson, L.B., D.J. Levinson:
Origin and extrarenal elimination of uric acid in man.
Nephron 14: 7-20 (1975)
84. Sorensen, L.B., D.J. Levinson:
Clinical evaluation of benzbromarone.
Arth. Rheum. 19: 183 (1976)
85. Steele, T.H., G. Boner:
Origins of uricosuric response.
J. Clin. Invest. 52: 1368-75 (1975)
86. Sternon, J., P. Kocheleff, E. Coutrier:
Effet hypouricémiant de la benzbromarone - etude de 24 cases.
Acta Clin. Belg. 22: 285-93 (1967)
87. Sydenham, Th.:
Abhandlung über die Gicht.
In: Klassiker der Medicin, hrsg. von Sudhoff, Barth, Leipzig 1910
88. Taupitz-Stahn, E.:
Untersuchungen über den Einfluß von Äthanol-Gaben auf den Harnsäurestoffwechsel von Minipigs.
Res. Exp. Med. 170: 57-69 (1977)
89. Zöllner, N., W. Gröbner:
Die Wirkung von Cumarin-, Indandion- und Benzofuran-

Derivaten auf die renale Harnsäureausscheidung.
Dtsch. Med. Wschr. 51: 2652-4 (1969)

90. Zöllner, N., A. Griebisch, W. Gröbner:
Einfluß verschiedener Purine auf den Harnsäurestoff-
wechsel.
Ernährungsumschau 3: 79 (1972)
91. Zöllner, N., A. Griebisch:
Über eine Vereinfachung der Allopurinol-Behandlung.
Münch. Med. Wschr. 39: 1691-2 (1974)
92. Zöllner, N., A. Janssen, W. Gröbner:
Partielle Aufhebung der Allopurinol-induzierten Orot-
acidurie durch Ribonucleotide.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 81: 1466-7 (1975)
93. Zöllner, N., W. Dofel, W. Gröbner:
Die Wirkung von Benzbromaron auf die renale Harnsäure-
ausscheidung Gesunder.
Klin. Wschr. 48: 426 (1970)

Anhang:

Zeichenerklärung: HS $\hat{=}$ Harnsäure, As $\hat{=}$ Ausscheidung, Cl $\hat{=}$ Clearance, U-Vol $\hat{=}$ Urinmenge, Ta $\hat{=}$ Tag, Na $\hat{=}$ Nacht, iS $\hat{=}$ im Serum, d $\hat{=}$ 24h.

Tabelle I:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden A von Tag 0 bis 23.
Alter: 24 Jahre. Gewicht: 57 kg, normalgewichtig.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	5,5	400	368	768	9,69	850
1	5,3	400	424	824	10,79	1050
2	4,6	456	152	608	9,18	800
3	5,7	534	216	750	9,13	750
4	5,1	450	252	702	9,56	2400
5	6,4	330	273	603	6,54	2800
6	5,5	451	512	963	12,15	2450
7	5,6	351	392	743	9,21	2050
8	5,9	553	213	765	9,00	2100
9	6,4	360	451	811	8,80	1850
10	5,8	378	347	725	8,67	2550
11	2,8	376	120	496	12,30	1200
12	2,2	434	405	839	26,47	2350
13	1,5	682	580	1262	58,43	3100
14	2,2	480	263	743	23,44	2050
15	1,6	358	348	706	30,62	1750
16	4,2	333	280	613	10,12	1600
17	4,2	428	336	764	12,62	1350
18	6,8	279	120	399	4,07	1900
19	4,2	374	270	644	10,65	1850
20	3,7	272	140	412	7,73	2200
21	3,7	176	252	428	8,02	2250
22	4,3	264	310	574	9,27	1600
23	3,6	371	204	575	11,08	1800

Tabelle II:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden B von Tag 0 bis 23.
Alter: 40 Jahre. Gewicht: 94 kg, adipös.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	6,5	513	481	1012	10,81	2250
1	6,7	525	396	921	9,55	1650
2	6,6	621	520	1141	12,01	1700
3	8,5	666	224	890	7,27	1250
4	7,3	494	399	893	8,50	2000
5	7,8	456	392	848	7,55	1600
6	6,9	448	713	1161	11,68	1850
7	7,9	630	504	1134	9,97	1800
8	7,6	536	496	1032	9,43	2400
9	8,0	662	609	1271	11,03	2400
10	7,2	682	480	1162	11,21	2300
11	5,4	780	816	1596	20,52	2800
12	4,4	611	400	1011	15,96	2100
13	3,8	690	528	1218	22,26	2200
14	4,1	561	546	1107	18,75	2400
15	2,7	673	605	1278	32,88	1670
16	5,1	599	358	957	13,02	1600
17	5,9	416	282	698	8,22	1400
18	6,8	523	427	950	9,70	1650
19	5,0	368	336	704	9,78	1500
20	5,0	330	300	630	8,75	2300
21	5,3	350	247	597	7,82	2700
22	5,8	475	260	735	8,80	2250
23	5,2	272	232	504	6,73	1650

Tabelle III:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden C von Tag 0 bis 23.
Alter: 33. Gewicht: 65 kg, normalgewichtig.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	5,2	479	257	736	9,82	1710
1	5,0	270	476	746	10,37	1620
2	4,5	322	503	825	12,74	1875
3	5,8	510	644	1154	13,81	2550
4	5,5	360	380	740	9,34	2510
5	5,8	444	452	896	10,72	2750
6	5,3	486	405	891	11,67	2920
7	5,3	609	501	1110	14,55	3230
8	5,4	488	271	759	9,76	2735
9	5,7	570	374	945	11,51	2120
10	5,4	469	374	843	10,84	2860
11	2,8	488	445	933	23,13	2430
12	2,5	554	521	1075	29,87	2890
13	2,3	718	574	1292	39,00	3110
14	2,1	562	408	970	32,07	2555
15	2,2	566	412	978	30,88	2650
16	4,1	299	273	572	9,69	1350
17	5,3	446	407	853	11,17	2400
18	5,7	426	323	749	9,13	1715
19	3,8	371	344	715	13,06	2290
20	3,0	245	151	396	9,16	2395
21	3,5	218	224	442	8,76	2470
22	3,9	427	205	632	11,21	3625
23	3,9	258	245	503	8,96	1505

Tabelle IV:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden D von Tag 0 bis 23.
Alter: 43 Jahre. Gewicht: 87 kg, adipös.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	7,6	351	442	793	7,25	2600
1	6,8	644	495	1139	11,63	2640
2	7,8	638	663	1301	11,58	2010
3	9,1	949	749	1698	12,96	2090
4	8,0	755	371	1126	9,77	1860
5	7,3	777	391	1168	11,11	2200
6	8,2	570	372	942	7,97	3510
7	7,7	591	598	1189	10,73	3110
8	8,4	462	647	1109	9,17	2900
9	8,6	618	469	1087	8,78	2085
10	8,2	632	722	1354	11,47	2740
11	6,1	1157	1274	2431	27,68	3320
12	4,0	314	191	505	8,76	2460
13	3,1	287	623	910	20,39	3480
14	4,7	614	574	1188	17,56	2790
15	3,4	630	684	1314	26,84	2205
16	5,7	429	534	963	11,74	2220
17	5,9	447	525	927	11,44	1680
18	6,7	474	583	1057	10,95	1710
19	5,5	352	340	692	8,74	2345
20	5,3	342	315	657	8,61	2000
21	4,7	403	241	644	9,51	3250
22	5,6	224	218	442	5,47	1970
23	4,7	164	243	407	6,01	2375

Tabelle V:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden E von Tag 0 bis 23.
Alter: 24 Jahre. Gewicht: 67 kg, normalgewichtig.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	4,2	391	297	688	11,37	970
1	4,1	680	227	947	16,03	1650
2	3,9	510	357	867	15,43	910
3	5,5	817	503	1320	16,65	1890
4	5,3	673	403	1076	14,10	1660
5	5,7	780	279	1059	12,90	1950
6	5,6	498	490	988	12,24	1510
7	6,1	549	393	942	10,72	1640
8	6,1	678	351	1029	11,74	1905
9	5,7	871	290	1161	14,14	1910
10	4,8	766	407	1173	16,96	1760
11	2,1	954	588	1542	50,99	2195
12	1,8	752	426	1178	45,43	2130
13	1,5	184	180	364	16,85	1150
14	1,9	494	653	1147	41,90	1970
15	1,2	695	384	1079	62,40	2125
16	3,0	625	396	1021	23,63	940
17	2,8	530	273	803	19,91	790
18	4,4	563	297	860	13,57	1830
19	2,9	443	201	644	15,41	2090
20	3,2	240	229	469	10,17	1360
21	3,3	310	174	484	10,19	2550
22	4,3	376	171	547	8,83	2585
23	3,9	221	321	542	9,65	1295

Tabelle VI:

Aufstellung der Einzelmesswerte des Probanden F von Tag 0 bis 23.
Alter: 46 Jahre. Gewicht: 77 kg, adipös.

Tag	HS-iS mg/dl	HS-As mg/Ta	HS-As mg/Na	HS-As mg/d	HS-Cl ml/min	U-Vol ml/d
0	5,0	284	666	950	13,19	1300
1	4,5	475	638	1113	17,17	1800
2	4,9	427	514	941	13,33	1450
3	6,1	825	624	1449	16,49	1500
4	5,9	358	720	1078	12,68	1400
5	6,3	480	496	976	10,76	1550
6	7,3	405	588	993	9,45	1450
7	6,3	889	675	1564	17,24	1450
8	5,8	594	364	958	11,47	1500
9	5,6	459	280	739	9,16	1650
10	5,1	416	393	809	11,02	1655
11	3,5	449	475	924	18,31	1300
12	3,0	392	258	650	16,72	1300
13	2,7	720	332	1052	27,04	1850
14	3,6	630	340	970	18,71	1900
15	2,0	468	697	1165	40,45	1750
16	3,7	456	598	1054	19,78	1900
17	3,6	488	436	924	17,80	1400
18	3,9	272	364	636	11,32	1550
19	4,1	281	293	574	9,71	1600
20	4,0	148	231	379	6,58	2050
21	4,3	85	228	313	5,05	1600
22	4,7	351	442	793	11,72	1750
23	4,5	336	322	657	10,15	1720

Herrn Prof.Dr.med.,Dr.med.habil. F.Matzkies
danke ich herzlichst für die Überlassung
des Themas und die freundliche Unter-
stützung.

Lebenslauf

Name: Ruppert, Peter Michael

Geburtsdatum: 22. Dezember 1957

Geburtsort: Erlangen

Wohnung: Weingasse 31, 8524 Neunkirchen am Brand

Konfession: römisch-katholisch

Familienstand: ledig

Vater: Heinrich Ruppert, Konstrukteur

Mutter: Anna Ruppert, geb. Neuhöfer, Hausfrau

Geschwister: Wolfgang Ruppert, Diplom Mathematiker —
Werner Ruppert, Abiturient

Schulbildung: September 1964 bis August 1968 Volksschule
Neunkirchen am Brand.
September 1968 bis Juni 1977 musikalisches
Christian-Ernst-Gymnasium in Erlangen.
Juni 1977 Reifeprüfung.

Studium: Oktober 1977 bis April 1984 Studium der
Humanmedizin an der Universität Erlangen.
Praktisches Jahr: Chirurgie und Innere
Medizin in Hof/Saale, Kinderheilkunde in
Erlangen.

Ärztl. Prüfung: 5. April 1984

